FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962 N°

THESE

768

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

KIN Georges.
né le 8 septembre 1932 à
Annappes (Nord).
ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS
STAGIAIRE DE RECHERCHES A
L'INSTITUT NATIONAL D'HYGIENE.

Présentée et soutenue publiquement le :

LE COOMASSIE BLUE, SON UTILISATION DANS LA MESURE DE LA MASSE SANGUINE ET DU DEBIT CARDIAQUE AU REPOS

PRESIDENT : M. M. MOUQUIN, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962 N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

DIPLOME D'ETAT.

par

K I N Georges.

né le 8 Septembre 1932 à ANNAPPES (Nord).

Ancien Externe des Hopitaux de PARIS

Stagiaire de Recherches à l'Institut

National d'Hygiène

Présentée et Soutenue publiquement le :

LE COOMASSIE BLUE, SON UTILISATION DANS LA MESURE DE LA MASSE SANGUINE ET DU DEBIT CARDIAQUE AU REPOS.

Président : M. MOUQUIN, Professeur.

RIJKS UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-:-:-:-:-:-:-:-

PROFESSEURS.

1 - 2 - 62

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538128_0017

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY(B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR ..... Jean VERNE
2ème ASSESSEUR ..... Gaston CORDIER

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires : MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N..
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)

Pathologie et thérapeutique générales..	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
	BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale..	LEPAGE (F.)
	DOGNON (A.)
Physique médicale	
	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N..
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

	DESGREZ (P.)
Biochimie médicale	
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive.....	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LEVY (Melle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	(Beaujon.....	LORTAT-JACOB (J.L.
	(Cochin	LEGER (L.)
	(Hôtel Dieu ..	PATEL (J.)
	(Pitié	CORDIER (G.)
	(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	(Salpêtrière..	SICARD (A.)
	(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades).....		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin).....		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais).....		GAUDART d'ALLAINES (F.de)

Clinique de chirurgie pleuro-plumonaire		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades.....		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca).....		FUNCK-BRENTANO(P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis).....		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades).....		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).....		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne).....		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	(Boucicaut.....	LENEGRE (J.)
	(Broussais	SOULIE (P.)
	(Cochin.....	JUSTIN-BESANCON (L.)
	(Cochin	BROUET (G.)
	(Hôtel Dieu).....	BARIETY (M.)
	(Lariboisière)...	SEZE (S.de)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine)..	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat).....		DEBRAY (G.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais).....		GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel Dieu).....		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)....		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)....		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque.....	LACOMME (M.)
	(Foch(Suresnes)..	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal).....		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)..		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).....		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul).....		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants Malades).....		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie(Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière).....		MICHAUX (L.)

Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié).....	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).....	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker).....	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau).....	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	(BOUR (H.)) LHERMITTE (F.) (PEQUIGNOT (H.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie	(CABROL (C.) (COUINAUD (C.) (GILLOT (C.) (OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS ((Melle P.) pr.s.ch. (ABELANET (R.) (BUSSER (F.) (CHOMETTE (G.) (GOUYGOU (Ch.), m (conf. (NEZELOFF (Ch.) (ORGEL (L.) (PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	(KERN (E.) (VOURC'H (G.)
Bactériologie	(BARBIER (P.) (CHRISTOL (D.) (LE MINOR (L.) (TOURNIER (P.)

Biochimie médicale	(BAULIEU Et. m. conf. (BOURILLON (R.) (CARTIER (P.) (DREYFUS (J.-Cl.) (GONNARD (P.) (KRUH (J.) (JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports.....	PLAS (F.)
Carcinologie	(BOIRON (M.) (DENOIX (P.) (MATHE (G.) (SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hematologie	(BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (J.) (DAUSSET (J.) (DUHAMEL (G.)
Histologie	(COUJARD (R.), pr. s. ch. (MAROIS (M.) (RACADOT (J.)
Hydrologie	(BESANCON (F.) (CORNET (A.)
Hygiène	(BOYER (J.) pr.s.ch. (BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme L.) (SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R.) (DUPONT (V.)
Médecine légale	(DEROBERT (L.)pr.s.ch. (FOURNIER (E.) (GUENIOT (M.) (HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B)

MM.

Obstétrique	(GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (LEVY (J.) (LORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBEY (M.) (SENEZE (J.) (SUREAU (C.) (THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P.) (DUBOIS (A.) (SARAUX (H.)
Orthopédie	(JUDET (R.) (MEARY (R.) (POSTEL (M.) (RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	(DEBAIN (J.) (PIALOUX (P.)
Parasitologie	(GOLVAN (Y.) (LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	(BARCAT (J.) (BINET (J.P. (CAUCHOIX (J.) (CERBONNET (G.) (CHATELIN (C.-L) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GARBAY (M.) (GARNIER (H.) ((Cl.de) GAUDART- (d'ALLAINES (GERMAIN (A.) (LATASTE (J.) (LEVEQUE (B.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (M.) (NATALI (J.) (PELLERIN (D.) (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.)
	BERTHAUX (P.)
	BOIVIN (P.)
	CROSNIER (J.)
	HARTMANN (L.)
	LOEPER (J.)
	MAURICE (J.)
	MIKOL (Cl.)
	RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CATINAT (J.)
	CHRETIEN (J.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	ETIENNE (J.-P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAROCHE (Cl.)
	LESOBRE (R.)
	MACREZ (C.)
	MOREAU (L.)
	NICK (J.)
	ROYER (P.)
	TOURNEUR (R.)
	WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
	MANDE (R.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	ROSSIER (A.)
	VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)

	MM.
Physiologie	(BARRES (G.) (DEJOURS (P.) (DURAND (J.) (GIRARD m.conf) (HUGELIN (A.) (SCHERRER (J.)
Physique médicale	(CHANTEUR (J.) (GOUGEROT (L.),m. (conf.pr. s. ch. (GREMY (F.)m. conf. (MILHAUD (G.) (PELLERIN (P.) (ROUCAYROL (J.-Cl) (TUBIANA (M.) m. (conf.
Pneumo phtisiologie	(KREIS (B.) (MEYER (A.) (RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	(DENIKER (P.) (DUCHE (D.) (FLAVIGNY (H.) (LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	(CERNEA (P.) (CHAPUT (Mme A.) (m.c.agr. (GRELLET (M.)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P.) (LAMOTTE (M.) (MARCHE (J.)
Urologie	(AUVERT (J.) (MOULONGUET (A.) (QUENU (L.)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	(ABOULKER (P.) (AMELINE (A.),pr. (s. ch. (VERNE (J.-M)

	MM
Clinique médicale	(PERRAULT (M.) (RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J.) (MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES (P.) (OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture...	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES. -

Bactériologie	HAUDOROY (P.)Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s.ch.

V. - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE.....	(BOLTANSKI (E.) (LAUNAY (C.)
Secrétaire général de la Faculté.....	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque(Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine .....(	M. le Docteur HAHN(A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	(Mmes CONTET (J.), (FORGET (F.), (Mlles LAURENT (H.), (LE NOIR (G.), (QUIEVREUX (E.)

A ma mère,

A mon père,

A ma femme,

A ma fille.

A mes beaux parents,

A mes deux familles,

A mes amis.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. MOUQUIN,

qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Au Docteur C. SAVIER

Pour sa précieuse collaboration.

En témoignage de mon amitié.

Au Docteur C. SAVIER

Pour sa précieuse collaboration.

En témoignage de mon amitié.

Au Docteur J.J. WELTI.

Aux Docteurs ALHOMME, COLVEZ, NIVET,
médecins du service du Docteur FACQUET.

A mes maitres d'Externat :

Le Professeur Agrégé P. ABOULKER,

Le Docteur M. LEGRAIN,

Le Professeur Agrégé J. MATHEY,

Le Professeur Agrégé L. MICHAUX,

Le Docteur RUBENS DUVAL.

LE COOMASSIE BLUE

Son UTILISATION DANS LA MESURE

- DE LA MASSE SANGUINE
- ET DU DEBIT CARDIAQUE AU REPOS

-:-:-:-:-:-:-

INTRODUCTION

-:-:-:-:-:-:-

A l'heure où le cardiologue attend de l'hemodynamique moderne des résultats précis et répétés, il nous a paru utile de mettre au point la technique d'utilisation d'un colorant qui puisse répondre à ces exigences.

Il n'est pas dans notre propos de condamner le Bleu Evans qui a fait ses preuves. Mais son affinité pour les protéines plasmatiques et tissulaires, sa lenteur d'élimination, ne permettent pas la répétition des examens et lui enlèvent ainsi une grande partie de sa valeur sur le plan pratique.

Ces inconvénients nous ont conduit à choisir le COOMASSIE BLUE.

Ses qualités :

- toxicité extrêmement faible,
- élimination rapide,
- absence de pigmentation cutanée,
- faible affinité pour les protéines tissulaires,

semblaient devoir répondre à nos besoins.

Les résultats que nous avons obtenus se sont dans l'ensemble montrés satisfaisants, confirmant dans la pratique courante ces possibilités théoriques.

Après un rappel des propriétés générales du COOMASSIE BLUE nous aborderons le problème essentiel de sa distribution dans l'organisme et de son élimination.

Nous préciserons ensuite la technique d'utilisation :

Les conditions de travail :

- matériel,
- doses injectées,
- enregistrements des courbes,
- lectures des concentrations au laboratoire.

Puis nous exposerons les résultats obtenus :

1°) - dans le calcul de la Masse Sanguine.

2°) - dans calcul du Débit Cardiaque.

- Nous comparerons alors les résultats fournis par la méthode classique de calcul de STEWART-HAMILTON,

- d'une part : avec la méthode de FICK, au cours des cathétérismes cardiaques droits simultanés;
- d'autre part : avec une méthode simplifiée de calcul que nous proposons.

PROPRIETES GENERALES

FORMULE CHIMIQUE.

Le C.B. est un desoxynaphtonate de sodium. En solution sa formule comprend :

deux cycles naphtalène réunis par un pont azoté à double liaison. L'un des cycles naphtalène est réuni à un cycle benzènique par un pont amine.

Sur le premier cycle sont fixées deux fonctions sulfites et une fonction alcool.

Sur le deuxième cycle est fixée une fonction sulfite.

PROPRIETES PHYSIQUES.

- Chromatographiquement pur et homogène, le Coomassie Blue est rapidement soluble dans l'eau. Ses solutions sont stables, aux températures habituelles comprises entre 0 et 24°, et non sensibles à la lumière. On le trouve sous cette forme dans le commerce.* Les précautions de conservation sont donc minimes.

- L'absorbtion lumineuse de ces solutions est maximum vers 565/570 mmu; ce maximum est reporté vers 580/590 mmu en présence de plasma.

Cette absorbtion selon la loi de DE BEER, est linéraire et proportionnelle à la quantité de colorant présent dans la solution.

---

* Fabriqué par la Impérial Chemical Industries Limited; En solution à 2% et 4% boite de 10 ampoules de 5ml

PROPRIETES BIOLOGIQUES

TOXICITE

Elle est extrêmement faible comme en témoignent les expérimentations des auteurs britanniques (TAYLOR et THORP)

Alors qu'une dose unique de 200 mg par kg de poids de Bleu Evans tue une souris, on a pu injecter à un lapin par voie péritonéale une dose de 500 mg de C.B. par kg de poids sans inconvénient.

Par voie intraveineuse, la dose L.50 est chez la souris de 450 mg par kg de poids, soit environ cent fois la dose utilisée chez l'homme.

On a cependant signalé quelques cas d'intoxication aigüe. (JULIEN, HOFFMAN, ABRAHAM GUZ), survenant quelques heures après l'administration du produit. Le tableau associait une hyperthermie à 40°, hyperesthésie cutanée et musculaire, des nausées puis des vomissements contenant du colorant, voire de la diarrhée.

Mais il s'agissait de véritables intoxications provoquées avec des doses allant de 450 à 900 mg. qui sont parfaitement inutiles au cours d'examens habituels.

La marge de sécurité est donc très grande, d'autant plus que le produit est rapidement éliminé, et qu'il n'a pas été constaté de fixation intra cellulaire au niveau des tissus quels qu'ils soient. (TAYLOR et THORP).

Des injections répétées de petites doses allant de 10 à 30 mg par kg de poids, n'ont provoqué sur des rats et des lapins, aucune lésion cellulaire macro et microscopique, qu'elle soit de type inflammatoire ou néoplasique.

Enfin l'introduction du colorant dans la circulation sanguine ne provoque aucune modification de la respiration de la tension artérielle et du pouls, de l'E.C.G.

Et même après 4 ou 5 injections successives, groupées en une heure de temps environ, totalisant 250 à 300 mg du produit, nous n'avons jamais observé de mouvement fébrile dans les heures ou jours suivants l'examen.

METABOLISME ET EXCRETION

Au niveau du foie la molécule est scindée en deux par une fission réductive de la double liaison azotée. Elle donne naissance alors à deux métabolites qui seront éliminés soit tels quels, soit sous forme de dérivés.

L'excrétion se fait essentiellement par les urines où même après l'injection de fortes doses, on ne retrouve qu' environ 3 % du produit sous sa forme initiale.

De fortes concentrations biliaires ont été signalées mais on a cependant mis en évidence que fort peu de métabolites dans les fèces et encore moins de colorant intact.

DISTRIBUTION DANS L'ORGANISME, ELIMINATION

PARRY et TUCKMAN écrivaient dans le British Heart Journal: " Le C.B. ne peut être utilisé pour l'estimation du volume plasmatique par la méthode usuelle de GIBSON et EVANS", mettant du même coup en doute la valeur de ce colorant dans la mesure du débit cardiaque, comme nous allons le voir.

Paragraphe essentiel de notre travail, nous lui consacrons une étude détaillée qui va mettre en évidence les particularités de la distribution, et de l'élimination de ce colorant

les modifications qu'elles nous ont conduit à introduire dans les calculs, pour en arriver finalement à la conclusion de TAYLOR et THORP qui, sans avoir semble-t-il discuté de l'importance de ces anomalies, écrivaient :

" L'élimination du C.B. n'est ni trop lente pour limiter la fréquence des déterminations, ni trop rapide pour introduire une erreur appréciable dans les calculs."

ELIMINATION

Elle est rapide comme en témoignent les pourcentages moyens du tableau ci-dessous.

Temps en minutes	0	2	5	10	15	20	30	40	60	90	120	150	180
% de produit restant	100	92	78	64	57	50	43	37	28	a 20	a 15	a 10	a 5	0

Ils permettent de constater :

- que dès la dixième minute, un tiers de la quantité du produit injecté au temps zéro, a déjà été soustrait au sang circulant.

- A la vingtième minute, il n'en reste que 50 %.

- Une heure après l'injection plus des deux tiers ont disparu.

- Enfin trois heures après l'injection, on ne retrouve plus que des traces difficilement dosables.

Ces pourcentages reportés sur papier millimétré dessinent une courbe asymptotique à l'axe des temps.
Sous cet aspect la courbe est difficilement utilisable.

Le calcul de la concentration au temps zéro à partir des concentrations obtenues à l'aide de prélèvements sanguins serait en effet très arbitraire et introduirait un pourcentage d'erreur notoire.

Transposée sur papier semi logarithmique, cette courbe devient une droite, à partir de laquelle l'extrapolation des concentrations situées entre le temps zéro et la deuxième minute après l'injection, (moment ou nous pratiquons notre premier prélèvement) devient possible et seule valable.

ETUDE DE LA PENTE D'ELIMINATION

Dans 40% des cas environ, la pente d'élimination déterminée à l'aide de l'échelle semi-logarithmique est effectivement une droite dans l'intervalle de temps compris entre le moment de l'injection et la vingtième minute; c'est-à-dire la période au cours de laquelle nous effectuons habituellement nos prélèvements sanguins.

Soit 26 fois sur un groupe de 65 sujets examinés.

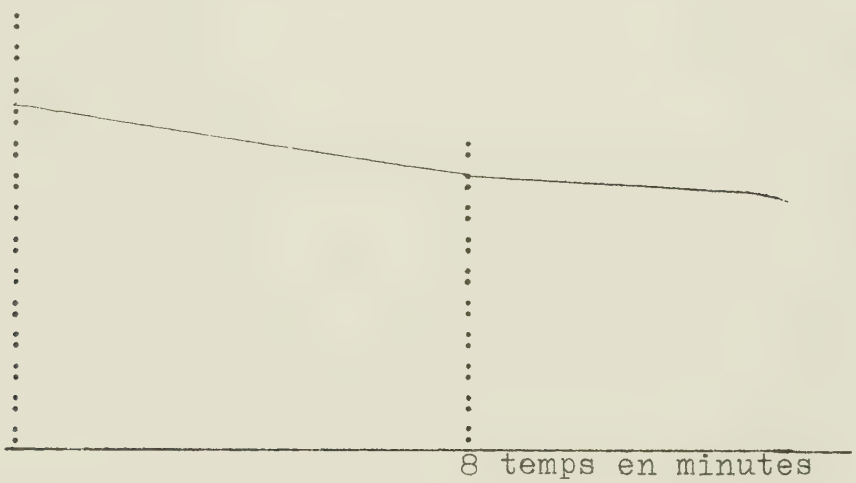
Dans ce groupe de 26 examens :

- 8 sont des examens simples,
- 15 des examens doubles successifs,
- 3 des examens triples successifs.

Dans les 39 cas restants, soit 60 %, nous avons constaté l'existence d'une rupture de pente située entre la cinquième et la seizième minute après l'injection, en moyenne vers la huitième minute. (figure).

Dans ce groupe :

- 14 sujets ont reçu une dose unique.
- 25 deux doses successives.



La pente d'élimination n'est donc plus dans ce cas une droite simple, mais est composée de deux segements de droite. Le premier bref, est de pente rapide et va du moment de l'injection à la huitième minute après l'injection. Le deuxième de pente plus douce va de la huitième minute à la fin de l'élimination. Des prélèvements pratiqués sur des périodes beaucoup plus étalées (jusqu'à 180 minutes) nous ont, en effet, permis de constater qu'il n'existait pas d'autre rupture.

Il s'agit donc d'une véritable cassure, nette, bien localisée dans le temps, fréquemment retrouvée.

Aucune explication vraiment satisfaisante n'en a été fournie jusqu'à maintenant :

On a parlé de la fuite d'une certaine quantité de colorant vers le milieu extracellulaire qui la restiturait ensuite, expliquant ainsi le relèvement ultérieur de la pente.

En fait, cette hypothèse dont aucun argument scientifique n'est donné à l'appui, ne pose pas le vrai problème auquel nous avons essayé de répondre, et qui est le suivant:

Existe-t-il entre le temps zéro et la huitième minute après l'injection une fuite extravasculaire importante susceptible d'entrainer dans les calculs de la masse sanguine un gros pourcentage d'erreur?

PARRY et TUCKMAN estiment que le C.B. est inutilisable pour cette appréciation. Leur restriction repose sur ce fait :

Si en partant de concentrations situées entre la vingtième et la quarantième minute après l'injection on trace une droite passant par le temps zéro de l'échelle semi-logarithmique, on ne peut même par extrapolation corriger l'erreur qu'introduit l'extravasation vraisemblable du produit pendant sa première période de vie dans l'organisme.

Et pourtant, ces mêmes auteurs utilisant simultanément le C.B. et l'Iode radioactif sous forme de sérum albumines humaines marquées, (donc des molécules dont les dimensions interdisent toute fuite à travers les parois vasculaires), nous fournissent notre premier argument en concluant que ... l'un et l'autre au cours des premières circulations à travers les gros vaisseaux, le coeur, les poumons, demeurent intravasculaires; et que par conséquent, le C.B. au même titre que l'I^{131} peut-être utilisé dans la mesure du débit cardiaque.

Le poids moléculaire du C.B. est faible. Environ 200, Son extravasation serait inévitable s'il ne venait se lier, semble-t-il aux Albumines du sang circulant.

Les épreuves électrophorétiques que nous avons pratiquées paraissent confirmer cette hypothèse.

Nous avons constaté que :

In vitro :

- Isolé, le colorant en solution, migre peu, vers la zone habituelle des beta et gamma globulines.
- En présence de serum il migre avec la fraction albumine.

In vivo :

- Il migre avec les Albumines.

L'hypothèse d'une extravasation importante et immédiate est encore infirmée par l'expérience suivante :

Chez un cirrhotique porteur d'une ascite, nous avons injecté une forte dose de C.B. (10 cc de la solution à 2 %, soit 200 mg en une fois, par voie intra-veineuse.)

Les prélèvements du liquide d'ascite effectués 15 minutes et 90 minutes après l'injection, ont confirmé l'absence de toute trace dosable de C.B. à ce niveau.

Finalement à l'opinion paradoxale de Parry et Tuckman, nous opposerons les arguments suivants :

- Les expériences réalisées jusqu'ici, ont infirmé l'hypothèse d'une extravasation importante. Il n'est donc pas possible d'expliquer les particularités de la pente d'élimination du C.B. par ce seul phénomène.

- Lorsque la pente d'élimination du C.B. présente vers la huitième minute une rupture, (comme c'est le cas deux fois sur trois) c'est le premier segment de la pente, et

lui seul, qu'il faut utiliser afin d'obtenir des concentrations valables pour la mesure de la Masse Sanguine, et du Débit cardiaque.

- Si le calcul de la Masse sanguine, à l'aide de ce colorant n'était pas possible, celui du débit ne le serait pas plus, puisque la concentration utilisée dans ce cas se situe vers la soixantième ou la quatre vingt dizième secondes après l'injection.

- Cette particularité de la pente d'élimination, ne parait pas être due uniquement à une extravasation immédiate du C.B., auquel cas aucun résultat valable ne pourrait être attendu de l'utilisation de ce colorant.

La véracité de nos objections a été confirmée par les résultats. Ceci nous permet de donner à cet exposé sa première conclusion.

- Le C.B. au même titre que le Bleu Evans est un colorant valable pour la détermination de la M.S. et du Débit cardiaque.

- Son comportement biologique ne semble pas devoir être incriminé dans les éventuelles erreurs introduites dans ces déterminations.

- Son élimination rapide doit permettre des Injections répétées à des intervalles de temps rapprochés, sans inconvénient même mineur pour le malade.

MATERIEL ET TECHNIQUE

SUJETS EXAMINES

Ils sont répartis en deux grands groupes :

- le premier comptant une vingtaine de cas, est celui des sujets sains.
- le second réunit des sujets porteurs de cardiopathies diverses, compensées ou décompensées. Il réunit une soixantaine de cas parmi lesquels les rétrécissements mitraux purs ou associés à une fuite valvulaire discrète sont les plus nombreux, Trente cas, et des cardiopathies congénitales avec shunt, treize cas.
- Enfin, un troisième groupe d'importance numérique moindre réunit 7 cas d'insuffisance mitrale et aortique pures ou très largement prédominantes.

APPAREILS

- Toutes nos courbes ont été enregistrées à l'aide de l'appareil CAMBRIDGE type 1, et de la cellule photo électrique auriculaire.
- Les ponctions artérielles et veineuses ont été pratiquées avec le trocard de Cournand.
- Les injections de Bleu ont été effectuées avec des seringues américaines dont l'embout s'adapte au trocard.
- Les prélèvements sanguins ont été réalisés avec des seringues du même type.

- Pendant le cathétérisme, le colorant a été injecté, soit au moyen d'une sonde de Cournand, soit d'une sonde de Leihman d'angiocardiographie, dont les volumes intérieurs étaient connus.

ENREGISTREMENT DES COURBES

Un bon enregistrement doit avoir une ligne de base et une ligne de stabilité de bonne qualité.

De nombreux parasites peuvent le perturber. Ils se voient surtout chez les sujets anxieux, agités, comme le sont souvent les malades dont la cardiopathie est décompensée ou en voie de décompensation.

Il peut s'agir :

- d'une trémulation synchrone au pouls de la ligne d'enregistrement, lui donnant un aspect en dents de scie, facilement éliminée.
- d'oscillations régulières, amples, qui semblent liées aux mouvements respiratoires. Elles gènent peu les calculs.
- d'un parasitage d'aspect polymorphe donnant une courbe d'une extrême instabilité associant des oscillations plus ou moins régulières et des cassures brutales de la ligne d'enregistrement. Ce type de parasitage est très souvent le reflet de l'état circulatoire déficitaire du malade. Le pourcentage d'erreur introduit dans l'appréciation de la surface enregistrée est alors important. Toutefois il est fréquent que lors d'une deuxième injection, l'anxiété du sujet s'étant en partie dissipée, la qualité de la courbe soit meilleure.

REGLAGE DE L'APPAREIL ENREGISTREUR

Pour réduire au maximum ces inconvénients, nous règlons notre cambridge comme suit :

- Voltage : de manière à obtenir un chauffage efficace de la pièce auriculaire, c'est-à-dire une bonne dilatation des capillaires de l'oreille le voltage est réglé à son maximum.
- Sensibilité d'amplification : afin d'obtenir une ligne d'enregistrement aussi stable que possible et d'éliminer au mieux le parasitage, la sensibilité est réglée au minimum.

Dans ces conditions, nous avons obtenus les résultats suivants :

- 88 % d'enregistrements de bonne ou d'excellente qualité
- 9 % d'enregistrements parasités, mais dont la lecture était encore possible.
- 3 % d'enregistrements ininterprétables.

QUANTITE DE COLORANT INJECTE

Nous avons injecté des doses allant de 1 à 4 cc de la solution à 2 % soit 20 à 80 mg du produit par injection, selon le poids et la taille du sujet examiné.

- en moyenne, une dose de 1 mg par kg de poids permet d'obtenir une déflexion d'environ 80 mm, à condition qu'il n'existe ni insuffisance valvulaire importante, ni shunt volumineux.

- chaque sujet reçoit 2 à 3 injections successives, 4 au maximum, en une heure de temps environ, que ce soit en dehors, ou pendant une séance de cathétérisme cardiaque.
- soit des doses totales de 200 à 250 mg du produit.

OXYGENE.

L'inhalation d'un air enrichi en oxygène lors de l'enregistrement des courbes, ne parait pas indispensable à la bonne qualité de celle-ci, et modifie de plus les conditions de base pour l'estimation du débit cardiaque au repos.

PRELEVEMENTS SANGUINS.

Les échantillons de sang artériel sont prélevés à la seringue de façon à réduire à quelques dizaines de secondes le temps nécessaire au prélèvement. De cette manière, lorsqu'on reporte sur l'échelle semi-logarithmique les concentrations obtenues dans le temps, on conçoit que l'on introduit peu d'erreur dans la détermination de la pente d'élimination, lorsqu'on sait que 60 sec. = 1 cm.

Prélèvement 0 : C'est le "Blanc" avant toute injection de Bleu. Il va servir de point de comparaison pour les échantillons ultérieurs.

Première Injection de colorant.

Lors de la première injection, 5 prélèvements sont en général effectués pour la détermination de la 1ère pente d'élimination.

Le premier à la 2ème minute.

Le deuxième est effectué vers la 5ème minute.

Le troisième est effectué vers la 10ème minute

Le quatrième vers la 15ème minute.

Ils permettent de situer assez nettement la localisation de la rupture de pente, de déterminer facilement par 2 ou 3 points les pentes du 1er segment et celles du 2ème segment.

le cinquième prélèvement est effectué vers la 20ème minute, quelques secondes avant la 2ème injection.

Injections ultérieures.

Les pentes d'élimination ultérieures sont établies d'après les mêmes normes.

Toutefois nous nous contentons souvent de 3 prélèvements, voire deux, les injections de C.B. étant pratiquées à 10 ou 15 minutes d'intervalle environ, spécialement lorsque le cathétérisme s'est prolongé anormalement.

Chaque échantillon sanguin est transporté au laboratoire dans un flacon hépariné, où il sera procédé à la lecture des concentrations respectives.

Hematocrite.

- L'hématocrite est déterminée au moins trois fois au cours de chaque examen. Nous utilisons la moyenne des valeurs déterminées que nous corrigeons par un coefficient de 0,96 (Gregersen et coll).

Il permet d'éliminer l'erreur due au phénomène de "Trapped plasma", c'est-à-dire de la portion de plasma, que la centrifugation ne peut dégager de petits espaces qui séparent les éléments figurés.

LABORATOIRE.

La concentration de chaque échantillon sanguin a été déterminée simultanément par les deux méthodes de dosage:

- Méthode directe, physique,
- Méthode extractive, chimique.

La première a l'avantage d'être simple et rapide. Après centrifugation de l'échantillon, le plasma est prélevé, et la lecture au spectrophotomètre est immédiate. Son inconvenient aux fortes concentrations plasmatiques, la lecture au spectrophotomètre ne peut être faite qu'après dilution, augmentant ainsi l'erreur éventuelle.

La seconde, mise au point par CLAUSEN et LIFSON, utilisant l'acétone et l'urée est plus complexe, nécessitant de nombreuses manipulations. Elle permet d'extraire 95 % environ du colorant présent dans l'échantillon examiné, et est susceptible d'être plus fidèle que la méthode directe. TAYLOR et SHILLINGFORD l'ont parfaitement décrite dans un article de 1959 du British Heart Journal. Nous n'y reviendrons pas. Son inconvénient : Lorsque la température ambiante est élevée, l'acétone, produit volatile par excellence tend à s'évaporer, et à augmenter la concentration de chaque échantillon.

Voici les résultats globaux qu'elles nous ont permis d'obtenir.

VALEURS DES CONCENTRATIONS FOURNIES PAR LES DEUX METHODES APRES LA PREMIERE INJECTION DE C.B.

N. de cas	ME. = MD.	M.E sup. à M.D.	M.D. sup. M.E.
77	15	25	37
100 %	19,5 %	32,5 %	48 %

Sur 77 cas (tableau précédent)

- 15 fois les valeurs fournies par les deux méthodes sont strictement superposables.

- 25 fois la méthode extractive a donné des valeurs supérieures à celle de la méthode directe.

- 37 fois les concentrations déterminées par la méthode directe étaient supérieures à celles de la méthode extractive.

Etudions maintenant ces résultats dans les détails.

Il est entendu que les pourcentages dont nous allons parler sont les chiffres moyens établis à partir des 4 ou 5 concentrations qui déterminent la pente d'élimination. En effet, lorsqu'il existe une différence entre les chiffres "directs" et "extractifs", cette différence est généralement constante pour chaque point de la courbe.

- 13 fois la méthode extractive est supérieure de 1 à 3 % à la méthode directe.

- 20 fois la méthode directe est supérieure de 1 à 3 % à la méthode extractive.

Ces 33 cas peuvent être réunis sans conteste, et tenus pour d'excellents résultats si on tient compte qu'ils sont fournis par deux méthodes dont l'une repose sur un principe physique et l'autre sur un principe chimique.

Soit au total 48 très bons résultats (62 %).

- 8 fois la méthode extractive s'est montrée supérieure de 3,1 à 6 % à la méthode directe.

- et 5 fois la méthode directe s'est montrée supérieure de 3,1 à 6 % à la méthode extractive.

Il est dès lors nécessaire de faire intervenir les pourcentages concernant les concentrations des deuxième et troisième pente d'élimination.

Le tableau suivant résume les variations de ces pourcentages lors d'injection ultérieure.

N° du bleu	M.E. supérieure à M.D.		Méthode Utilisée
	1ère. Inj.	2ème. Inj.	
1	3,5 %	4 %	écart constant
2	4,5 %	2 %	Méthode extractive
3	4,5 %		?
4	5 %		?
5	5,5 %	1 %	Méthode directe
6	6 %		?
7	6 %	5,5 %	écart constant
8	6 %	4,5 %	écart constant

M.D. supérieure à M.E.

9	4 %		?
10	3,5 %		?
11	3,5 %	2,5 %	Méthode directe
12	4,5 %	4,5 %	écart constant
13	5,5 %	1 %	écart constant

Sur les 8 premiers cas :

- 3 fois, rien ne permet le choix entre les deux méthodes, une seule injection ayant été pratiquée.

- une fois la méthode extractive s'est montrée plus fidèle donnant successivement 4 litres,1 et 4 litres de masse sanguine alors que la méthode directe donnait 4 litres et 3 litres, 55.

- une fois la méthode directe s'est montrée plus exacte pour la même raison.

- trois fois l'écart est demeuré constant lors des 2 injections n'autorisant pas le choix entre les deux méthodes.

Pour le bleu n°1 cet écart correspond à 150 cc sur une masse sanguine de 2,7 l. environ.

Pour le bleu n° 7 il correspond à 300 cc sur une masse sanguine de 6,4 l. environ.

Pour le bleu n° 8 il est de 350 cc. pour 6 litres de masse sanguine environ.

Sur les 5 derniers cas :

- 2 fois le choix n'est pas possible, une seule injection ayant été pratiquée (bleus n° 9 et 10).

- 2 fois l'écart demeure constant. Dans le cas n°13 il introduit un écart de 150 cc. sur une masse sanguine de 3,3 l. environ.

Dans le cas n° 12, il est de 450 cc. pour une masse sanguine de 5,9 l. environ.

- Enfin une fois (le n° 11) la méthode directe s'est montrée plus stable donnant successivement 3,15 l. et 3,15 l. de masse sanguine, alors que la méthode extractive donnait 3,4 l. à la première injection et 3,15 l. à la deuxième; soit 8 % d'écart.

De ces 13 exemples, on peut tirer la conclusion suivante :

Lorsque les valeurs des concentrations sanguines déterminées simultanément par les deux méthodes diffèrent de 3 à 6 %, l'erreur introduite dans l'estimation de la masse sanguine est relativement faible et reste nettement inférieure à 10 %.

Ces 13 cas peuvent donc être considérés comme satisfaisants, ce qui porte notre total à 61 résultats valables, soit 79 %

3/ Reste un groupe de 16 cas dont le pourcentage d'écart entre deux méthodes est supérieur à 6 %.

Ils se répartissent ainsi :

4 fois les concentrations "extractives" sont supérieures aux concentrations "directes", et 12 fois les concentrations "directes" sont supérieures aux concentrations "extractives".

N° du bleu	M.E. supérieure à M.D. 1ère Inj.	2ème Inj.	Méthode utilisée
14	7 %	6 %	Méthode extractive
15	12 %		?
16	12,5 %		?
17	22 %		

M.D. supérieure à M.E.

18	7 %	2 %	Méthode directe
19	7,5 %	1 %	Méthode directe
20	8,5 %	4 %	Méthode extractive
21	10 %	9,5 %	Méthode directe
22	10 %	10 %	écart constant
23	10,5 %	11,5 %	écart constant
24	12 %	4,5 %	Méthode directe
25	13 %		?
26	14 %	9 %	Méthode directe
27	20 %	27 %	Méthode extractive
28	20 %	8 %	Méthode directe
29	26 %	12 %	Méthode directe

Détails :

- 4 fois (numéros 15 - 16 - 17 - 25) une seule injection de C.B. ayant été pratiquée, le choix est impossible.

- 2 fois (numéros 22 et 23), l'écart demeure constant.

- 7 fois la méthode directe semble plus fidèle.

- 3 fois la méthode extractive semble plus fidèle.

Le tableau suivant réunit quelques exemples :

N° du bleu	M.S. calculée à la première injection par la M.E.	M.S. calculée à la première injection par la M.D.	M.S. calculée à la deuxième injection par la M.E.	M.S. calculée à la deuxième injection par la M.D
18	3,85 l.	3,55 l.	3,55 l.	3,45 l.
19	6,7	6,2	6,1	6,25
24	6,15	5,72	5,72	5,67
26	6,65	6,4	6,3	6,3
29	6,7	5,6	5,6	5,8
20	5,2	4,5	4,8	5,55
14	5,2	5,7	5,1	4,9

De l'étude des groupes II et III c'est-à-dire des 29 derniers cas, on peut tirer les conclusions suivantes :

- Lorsque l'écart moyen entre les deux méthodes est supérieur à 3 %, on ne peut choisir à priori les résultats fournis par la méthode Extractive, bien qu'elle soit considérée comme étant plus fidèle que la méthode Directe.

- Par conséquent, la détermination simultanée des concentrations par les deux techniques, est indispensable pour autoriser le choix des valeurs à utiliser dans les calculs

de la masse sanguine. Et c'est là un fait essentiel. En effet il est fréquent que chez un même sujet des débits cardiaques successifs calculés dans un bref intervalle de temps et dans des conditions de repos, présentent de grosses variations. Seul le fait que la valeur de la masse sanguine calculée pour chacune de ces mesures soit demeurée stable, permet d'affirmer l'exactitude de ces débits.

- Pour être certain des chiffres obtenus, deux injections au moins de C.B. sont indispensables. Elles permettent ainsi de désigner la méthode dont les concentrations demeurent stables.

- Lorsqu'une seule injection est pratiquée, ou lorsque l'écart entre les deux méthodes demeure constant à des injections répétées, n'ayant aucun argument qui permette le choix, il semble que l'utilisation pour les calculs des chiffres moyens $\frac{M.E. + M.D.}{2}$ diminue le pourcentage d'erreur.

Témoins les quelques exemples suivants :

Bleu N°	Meth. utilisée	M.S. définitive	M.S. moyen M.E.+M.D. / 2		% d'erreur introduit		M.S. par la M.E.		% d'erreur par rap. à M.S. définitive.	
			1ère Inj.	2ème Inj.	1ère Inj.	2ème Inj.	1ère Inj.	2ème Inj.	1ère Inj.	2ème Inj.
18	M.D.	3,55	3,7	3,5	4,2%	1,5 %	3,85	3,55	8,5%	0 %
19	M.D.	6,2	6,45	6,17	4 %	0,5 %	6,7	6,1	8 %	1,5%
24	M.D.	5,7	5,95	5,7	4,5%	0 %	6,15	5,7	8 %	0 %
26	M.D.	6,35	6,52	6,3	3 %	1 %	6,65	6,3	4,5%	1 %
29	M.D.	5,7	6,15	5,7	8 %	0 %	6,7	5,6	17,5%	1,5%
11	M.D.	3,15	3,28	3,15	4 %	0 %	3,4	3,15	7 %	0 %
							M.S. par la M.D.			
2	M.E.	4	4,05	3,8	1 %	5 %	4	3,55	0 %	5 %
14	M.E.	5,15	5,45	5	5,5%	3 %	5,7	4,9	10,5%	4,5%
20	M.E.	5	4,83	5,13	3,5%	2,5 %	4,5	5,55	10 %	11 %

- Dans les six premiers cas, en utilisant la méthode extractive, on introduit dans le calcul de la masse sanguine un pourcentage d'erreur nettement supérieur à celui qu'introduisent les valeurs moyennes $\frac{M.D. + M.E.}{2}$

- De même dans les trois derniers cas, l'utilisation arbitraire de la méthode directe (M.D.) introduit un pourcentage d'erreur supérieur à celui des chiffres moyens.

EN RESUME.

- Huit fois sur dix, les résultats de laboratoire déterminés simultanément par les 2 méthodes de dosage, Méthode Directe, et Méthode Extractive, sont superposables.

- Deux fois sur dix, un écart de 10 à 25 % sépare ces résultats. On ne peut dans ce cas accorder plus de confiance à la Méthode Extractive. C'est la fixité des chiffres établis par deux ou trois injections successives qui permet de choisir l'une ou l'autre méthode, voire de prendre les valeurs moyennes, l'écart demeurant constant.

- Il est donc indispensable d'utiliser ces deux techniques, et d'établir, au moins, deux pentes d'élimination successives.

Dans ces conditions, il semble que le Laboratoire n'introduise jamais un pourcentage d'erreur supérieur à 10 % dans l'estimation de la Masse Sanguine, et du Débit cardiaque.

VARIATIONS DE LA PENTE D'ELIMINATION LORS D'INJECTIONS REPETEES.

Avant d'aborder la deuxième partie de cet exposé, consacrée aux résultats, il nous parait utile d'aborder un dernier point particulier.

L'élimination du C.B. est rapide, on l'a vu. Cependant, lorsqu'on pratique successivement deux, trois, voire quatre injections, on constate l'adoucissement progressif de la pente d'élimination, qui semble témoigner d'un certain degré de saturation des processus de détoxication.

VARIATIONS DE LA PENTE D'ELIMINATION APRES LA DEUXIEME INJECTION

Pour cette nous avons réuni 51 cas. Chaque sujet a reçu au moins deux injections successives de C.B.

Le degré d'inclinaison des pentes a été établi sur papier semi-logarithmique à double module, dont l'échelle des temps est 1 cm = 1 seconde.

- 34 fois la quantité de colorant était identique pour les deux injections. Q1 = Q2.
- 9 fois la dose Q1 était inférieure à la dose Q2.
- 8 fois la dose Q2 était inférieure à la dose Q1.

Signalons tout d'abord que le degré d'inclinaison de chaque segment de la pente d'élimination est variable pour chaque sujet.

Il ne semble pas exister de rapport simple avec la quantité injectée, la masse sanguine, ou l'état cardiovasculaire.

Nous admettrons que les variations de pente comprises entre - 1° et + 1° inévitables lorsqu'on construit la courbe sur papier semi-logarithmique, peuvent être considérées comme nulles.

GROUPE I - Q1 = Q2.

les 34 cas se répartissent comme suit :

- Absence de modification significative : 11
- Majoration de la pente : 1.
- Affaiblissement de la pente : 22.

Bleu N°	% d'Affaiblissement de pente	Dose totale par kg de poids
1	46 %	1,74 mg
2	15 %	1,5
3	14 %	1,1
4	54 %	0,92
5	56 %	0,92
6	33 %	-
7	40 %	1,56
8	40 %	0,52
9	41 %	3,9
10	25 %	1,4
11	45 %	2,2
12	71 %	1,22
13	33 %	
14	27 %	1,6
15	25 %	1,66
16	15 %	1,66
17	18 %	1,84
18	36 %	2,1
19	30 %	1,92
20	10 %	2,4
21	45 %	-
22	69 %	2

- Ces 22 cas réunissent des sujets normaux et des porteurs de cardiopathies diverses.

- Il ne semble pas exister de relations étroites entre le pourcentage de variation de pente et la quantité de colorant injectée.

- Le pourcentage moyen de variation de pente est de 36% pour une dose moyenne de 1,7 mg par kg de poids.

GROUPE II - Q1 inférieure à Q2.

- Absence de modification significative : 1
- Majoration de la pente : 3

Le pourcentage moyen de variation est de 34 % pour une dose moyenne de 1,55 mg par kg de poids.

- Affaiblissement de la pente : 5

Bleu N°	% de variation	Q. Totale en mg par kg
23	35 %	2,9
24	35 %	2,4
25	64 %	2,2
26	46 %	2,33
27	16 %	2,71

Le pourcentage moyen de variation est de 39 % pour une dose moyenne de 2,5 mg par kg de poids.

GROUPE III - Q1 supérieure à Q2.

- Absence de modification significative de la pente:2
- Majoration de la pente : 0.
- Affaiblissement de la pente : 6.

Bleu N°	% de variation	Q. Totale en mg par kg
28	31 %	1,2
29	46,5 %	1,15
30	10 %	2
31	10,5 %	2
32	23 %	1,62
33	4 %	1,09

Le pourcentage moyen de variation est ici de 21 % pour une dose moyenne totale de 1,51 mg par kg.

Le tableau suivant réunit tous ces résultats.

Variation de pente	Q1 = Q2	Q1 inf. à Q2	Q1 sup.à Q2	Total	%
Aucune	11	1	2	14	27,5
Majoration	1	3	0	4	7,5
Affaiblisse-	22	5	6	33	65

Il met nettement en évidence le fait que 2 fois sur 3 la pente d'élimination s'adoucit dès la deuxième injection. Si d'autre part on considère que pour une dose totale moyenne de 2,5 mg par kg le pourcentage d'affaiblissement de la pente est de 39 %. (Q2 supérieure à Q1), Que pour 1,7 mg par kg il est de 36 %, et de 21 % pour 1,50 mg par kg, ces valeurs statistiques semblent confirmer que lorsqu'on pratique plusieurs injections successives dans un bref intervalle de temps (15 minutes environ entre chaque injection), il se produit un certain degré de saturation.

Cette saturation qui se manifeste par l'affaiblissement de pente sera donc d'autant plus rapide que la quantité totale injectée sera plus importante.

Voici maintenant quelques cas ou trois injections successives au moins, ont été pratiquées en 60 minutes environ.

Bleu N°	% de variation de pente				Quantité injectée			
	1è. Inj.	2è. Inj.	3è. Inj.	4è. Inj.	1	2	3	4
34	16°	14 %	13 %		30	30	20	
35	26°	0 %	11 %		45	17	17	
36	16°	0 %	12,5%		27	27	27	
37	15°	33 %	11 %		60	60	60	
38	6°	17 %	100 %		50	70	70	
39	13°	15 %	27 %		43	43	43	
40	11°	0 %	10 %		49	49	49	
41	9°	22 %	14 %		58	58	58	
42	20°	45 %	18 %	44 %	50	50	50	20
	1	2	3					

Les pourcentages établis dans la colonne 2 sont relatifs aux chiffres de la colonne 1 et ceux de la colonne 3, relatifs à ceux de la colonne 2.

Le pourcentage moyen de variation de pente est d'environ 20 % après chaque injection. Ces chiffres confirment donc l'affaiblissement de la pente d'élimination.

Il nous reste enfin une constatation que nous allons tirer du tableau suivant :

Bleu N°	Masse sanguine			
	1	2	3	4
34	4,7	4,4	4,3	
35	3,8	3,5	1,85	
36	4,25	4,25	4,15	
37	3,8	3,6	3,8	
38	3,65	3,6	3,65	
39	5,6	5,4	5,8	
40	3,7	3,75	3,6	
41	5,8	5,8	5,4	
42	5,55	5,5	5,9	6,7

Dans les cas n° 35 et 42, la masse sanguine calculée après la 3ème et la 4ème injection est abhérente.

Il semble que l'on puisse finalement tirer deux notions qui concordent avec ce que nous avons observé précédemment.

- L'affaiblissement de la pente d'élimination est d'autant plus lente que la dose partielle administrée à chaque fois est faible.

- Cet affaiblissement est constant après chaque injection traduisant vraisemblablement un certain degré de saturation des processus de détoxication.

- Cette saturation peut entrainer des erreurs dans l'appréciation de débits cardiaques successifs si on ne prend pas le soin d'éprouver la valeur des concentrations après chaque injection par la mesure de la masse sanguine. Bleu N° 35 et 42).

EN RESUME

L'utilisation du C.B. malgré l'élimination rapide de ce dernier, semble limitée par son accumulation dans l'organisme lorsque les injections sont très rapprochées.

Ces limites au delà desquelles on introduit dans les calculs du débit cardiaque un pourcentage d'erreur important, sont difficiles à préciser puisqu'elles varient pour chaque individu.

Il semble toutefois que l'on puisse les reculer en injectant des doses moyennes de 20 à 40 mg par injection.

Enfin il est indispensable de contrôler par le calcul de la masse sanguine à chaque injection, la valeur des débits cardiaques successifs.

MASSE SANGUINE

Le calcul de la Masse Sanguine répond à la formule :

$$MS = \frac{Q}{Co.} \times \frac{100}{100 - Hc.}$$

où Q = Quantité connue de produit injecté en mg

Co = Concentration dans le plasma, au temps zéro en mg °/oo

Hc = Hématocrite corrigée.

Nous avons vu dans les pages précédentes que la concentration au temps zéro ne pouvait être déterminée, qu'en utilisant le 1er segment de la pente d'élimination dans les cas ou se produit vers la huitième minute après l'injection une rupture de pente.

Lors de la 1ère injection, la concentration Co. est directement obtenue sur l'échelle semi-logarithmique. Lors des injections suivantes, à la valeur absolue, de Co., il faut retrancher la concentration existant déjà dans le sang au moment de la nouvelle injection.

Prenons un exemple. où Q1 = Q2.

1ère Injection :

- Co = 10 mg
- Concentration au moment de la 2ème injection = 5 mg

2ème Injection :

- Co absolu = 15 mg
- Co vrai = 15 - 5 mg = 10 mg

La même méthode de calcul peut-être appliquée pour les mesures ultérieures.

RESULTATS.

Voici les résultats obtenus chez l'individu sain et dans différents groupes de cardiopathies dont le détail a déjà été donné.

1) SUJETS SAINS :

17 sujets, 7 femmes, et 10 hommes ont été examinés.

La Masse Sanguine Totale moyenne, est de 4 litres pour un individu de 56 kg et d'une surface corporelle de 1,58 m^2

soit 2,55 litres par m^2 de surface corporelle

et 71 cc par kilo de poids.

La Masse Sanguine moyenne, est chez la femme, d'un poids moyen de 50 kg et de 1,46 m^2 de surface corporelle, de 3,50 litres, soit 2,40 l. par m^2 et 70 cc par kg.

c'est-à-dire légèrement inférieure à celle d'un homme d'un poids moyen de 62 kg et 1,69 m^2 de s.c. dont le volume sanguin total est de 4,5 litres.

soit 2,66 l. par m^2 de surface corporelle

et 72 cc par kg de poids.

Les tableaux suivants, réunissent, à titre de comparaison, quelques chiffres relevés dans la littérature.

Colorant utilisé	Bleu Evans		C.B.
Auteurs	Doyle	Denzler Rigotti	
VST/m^2	2,775 l.	2,7 l.	2,55 l.

Produit	P^{32}	cr 51) cr 54( )	T.1824 veineux	C.B.
VST/kg	73 cc	71 cc	81 cc	71 cc

(d'après Friedberg)

Kopelman, enfin, utilisant le Bleu Evans, fixe à 3,9 l. le V.S.T. moyen chez le sujet sain.

2) RETRECISSEMENTS MITRAUX.

18 malades, 11 femmes, 7 hommes, porteurs d'un R.M. cliniquement et hémodynamiquement purs, ont été examinés.

Les valeurs moyennes établies d'après ces 18 cas sont :

V.S.T. 4,16 l. pour un poids moyen de 56,5 kg et une surface corporelle de 1,59 m^2

V.S.T./m^2 2,62 l.

V.S.T./kg 75 cc.

- Chez la femme, le V.S.T. moyen est de

4,06 l. soit 2,51 l. par m^2 de surface corporelle

et 69 cc. par kilo de poids.

donc légèrement inférieure au V.S.T. moyen de l'homme :

4,26 l. soit 2,74 l. par m^2

et 78,5 cc par kg.

L'existence d'un R.M. pur n'entraine donc pratiquement pas de modification de la Masse Totale.

3) MALADIE MITRALE.

Nous avons réuni dans ce groupe 12 cas de maladie mitrale.

L'importance de la fuite mitrale est variable selon le cas, mais la lésion prédominante reste le rétrécissement.

Les valeurs moyennes sont

V.S.T. : 4,92 l.

V.S.T./m^2 : 2,98 .

V.S.T./kg . 81,5 cc.

Chez la femme la valeur moyenne du V.S.T. est de 4,3 l.

soit 2,86 l. par m^2 de surface corporelle
et 82,5 cc. par kg

Chez l'homme : V.S.T. 5,55 l.

V.S.T./m^2	3,1	l. par m^2
V.S.T./kg	81	cc. par kg

Il semble donc que l'association d'une insuffisance mitrale même modérée, au rétrécissement entraine une augmentation nette (15 % environ ici) de la Masse Sanguine Totale, sans qu'aucun signe important de décompensation myocardique ait été noté, tant à l'examen clinique, qu'au cathétérisme.

4) INSUFFISANCE MITRALE et AORTIQUE.

Confirmant ce que nous avons constaté dans le groupe précédent, la Masse Sanguine est ici majorée de 30 % environ.

- I.M.	3 cas	- I. Ao.	4 cas.
V.S.T. moyen	5,35 l.		5,6 l.
V.S.T./m^2	3,35 l./m^2		3,28 l./m^2
V.S.T./kg	92 cc./kg		87 cc./kg

aucun de ces malades ne présentait de signe évident de décompensation cardiaque.

5) CARDIOPATHIES CONGENITALES AVEC SHUNT.

Nous avons examinés quelques sujets porteurs de cardiopathies congénitales diverses.

7 étaient des adolescents ou des adultes (14 à 57 ans)

5 étaient des enfants (8 à 12 ans)

a) Shunt Gauche. Droit.

- C.I.A. 5 cas.

Deux femmes - 44 et 57 ans

Deux adolescentes - 20 et 14 ans.

La Masse Sanguine moyenne pour ces 4 cas est de

3,53 l.

soit 2,45 l. par m^2 de surface corporelle
et 75 cc. par kg

Dans le dernier cas il s'agissait d'une enfant de 8 ans.

Nous l'avons volontairement isolée :

Voici les chiffres obtenus :

V.S.T. 1,95 l.

V.S.T./m^2 2,45 l.

V.S.T./kg 95,5 cc.

- Canal Artériel. 3 cas.

Une femme de 40 ans, une jeune fille de 18 ans,
dont le V.S.T. moyen est de : 4,35 l.

soit 2,76 l. par m^2
et 76,5 cc. par kg

et une enfant de 8 ans :
dont le V.S.T. est de 2,3 l.

soit 2,68 l. par m^2
et 108 cc. par kg

- C.I.V.

1 garçon de 12 ans

V.S.T. 2,4

soit 2,12 l. par m^2 et 75,5 cc. par kg

- Retour veineux Pulmonaire anormal isolé, sans défaut septal associé.

1 garçon de 10 ans

V.S.T. 2,45

soit 2,23 l. par m^2
et 79 cc. par kg.

b) Shunt Droit. Gauche

Nous n'en possèdons que 2 cas.

- Le premier est celui d'une femme de 54 ans, porteuse d'une C.I.A. avec Hypertension pulmonaire.

2 mesures ont été pratiquées :

- La première peu après son hospitalisation alors qu'elle présentait quelques signes de décompensation.

Le V.S.T. était alors de 6,05 l.

soit 3,96 l. par m^2
et 108 cc. par kg

- La seconde, après 15 jours de Repos et sous Traitement alors que tous les signes d'Insuffisance cardiaque avaient régréssé.

Le V.S.T. était passé à 4,95 l.

soit 3,23 l. par m^2
et 88,5 cc. par kg.

- Le deuxième cas est celui d'un garçon de 14 ans, porteur d'une Tétralogie de Fallot.

Son V.S.T. est de 3,6 l.

soit 3,1 l. par m^2
et 110 cc. par kg.

Sur le vu de cet ensemble, il semble donc que par rapport aux valeurs normales, dans les cardiopathies avec Shunt Gauche Droit, en dehors de toute insuffisance cardiaque, la masse sanguine soit peu modifiée chez l'adulte, et légèrement augmentée chez l'enfant, si l'on tient compte du rapport M.S/poids du sujet.

alors qu'elle est très nettement augmentée dans les cas de cardiopathies cyanogènes que nous avons cités.

Les valeurs moyennes calculées d'après ces quelques cardiopathies ayant pour Trait commun un Shunt Gauche Droit sont :

	V.S.T.	V.S.T./m^2 de s.c.	V.S.T./kg
Adulte :	3,8 l.	2,56 l.	76 cc.
Enfant :	2,28 l.	2,38 l.	89,5 cc.

6) CARDIOPATHIES DECOMPENSEES.

Dans ce groupe nous avons réuni 8 cardiopathies parvenues au stade de la décompensation sans tenir compte de l'étiologie ni du degré de la décompensation, uniquement dans le but de compléter le tableau précédent.

Pour ces 12 cas.

Le V.S.T. moyen est de 5,75 l.

soit 3,5 l. par m^2
et 100 cc. par kg

Il s'agit donc de valeurs moyennes qui sont assez nettement supérieures aux chiffres les plus forts cités jusqu'ici, c'est-à-dire ceux des Insuffisances valvulaires gauches.

TABLEAU RECAPITULATIF.

	Norm.x	R.M.	Mal.Mit.	Insuf. Valv.G.	Shunt G. D.	cardio. décomp.
V.S.T.	4 l.	4,16	4,92	5,48	3,8	5,75
V.S.T./m^2	2,55 l	2,62	2,98	3,32	2,56	3,5
V.S.T./kg	71 cc	75	81,5	89,5	76	100

EN RESUME.

Le volume sanguin total moyen estimé chez l'individu normal à l'aide du C.B. est parfaitement superposable aux valeurs classiques que nous avons relevées dans la littérature, et dont le bien fondé a été établi.

Le C.B. est donc un colorant aussi valable que le Bleu Evans pour cette mesure.

Ceci confirme la valeur de nos hypothèses de travail, à savoir que la rupture de la pente d'élimination ne correspond pas à une extravasation importante du produit dans les premières minutes qui suivent l'injection, et que c'est bien le premier segment de cette pente, et lui seul, qu'il faut utiliser, tant dans le calcul de la Masse Sanguine que dans celui du Débit cardiaque.

Notre expérience nous a permis de constater que :

- La Masse sanguine demeure inchangée ou très peu modifiée dans les Rétrécissements Mitraux, et les cardiopathies congénitales avec Shunt Gauche Droit.

- Elle est légèrement augmentée lorsqu'au rétrécissement s'ajoute une fuite valvulaire.

- et est nettement majorée lorsque l'Insuffisance valvulaire domine le tableau, ainsi que dans les cardiopathies avec Shunt Droit Gauche, sans toutefois atteindre les valeurs constatées dans les cardiopathies décompensées.

CALCUL DU DEBIT CARDIAQUE

METHODE CLASSIQUE.

Nous avons tout d'abord utilisé la technique de Stewart 1897, modifiée et mise au point par Hamilton et Coll. 1928, Kinsman et Coll. Moore et Coll 1929.

Rappelons en brièvement le principe.

L'Injection par voie veineuse d'un embol coloré, permet de recueillir au niveau artériel, des concentrations successives d'abord croissantes, puis décroissantes.

- La lecture de ces concentrations peut être obtenue, soit par des prélèvements successifs rapprochés, soit à l'aide d'une cellule photosensible, reliée à un appareil enregistreur comme nous l'avons vu.

On obtient ainsi une courbe de dilution avec une pente ascendante, rapide, à sommet, et une pente descendante plus lente.

La pente descendante est interrompue par la recirculation c'est-à-dire que les molécules les plus lentes de la 1ère circulation sont rattrapées par les plus rapides qui effectuent déjà leur 2ème révolution. L'embol est alors très étalé et la courbe de recirculation est beaucoup plus plate et bien sûr très élargie.

Parfois, une 3ème ou 4ème circulation est encore visible, puis la concentration devient stable; généralement entre la 30ème et la 90ème seconde, après l'injection, selon la morphologie de la courbe.

Afin d'éliminer la recirculation et de limiter volontairement l'expérimentation à une seule révolution complète du colorant, on utilise un artifice mathématique simple : l'échelle semi-logarithmique.

On reporte sur un papier semi-logarithmique en ordonnées, les hauteurs par rapport au temps en abscisses, c'est-à-dire les concentrations enregistrées à chaque seconde de la première circulation du colorant : branche ascendante, et portion rectiligne de la branche descendante.

Puis avec une règle on prolonge jusqu'à la ligne de base, la portion rectiligne enregistrée de la branche descendante en utilisant au minimum trois points alignés en ligne droite de celle-ci. On extrapole ainsi la partie terminale, asymptotique de la 1ère circulation.

Il ne reste plus qu'à compléter sur le papier d'enregistrement la branche descendante, en reportant à chaque seconde la hauteur correspondante définie par l'extrapolation, jusqu'au temps correspondant à la hauteur de 1mm puisque nous avons utilisé des logarithmes.

On élimine de cette manière, comme l'a démontré Hamilton, l'effet du 2ème passage du colorant.

A cette méthode nous opposerons 2 critiques.

1) Elle est fastidieuse. La seule détermination de la surface représentative de la 1ère circulation utile au calcul nécessite 15 à 20 minutes au moins.

2) Comment faut-il délimiter l'ultime partie de cette première circulation, entre la hauteur 1 mm et la ligne de base.

Doit-on considérer que la 1ère circulation s'arrête à l'instant où la hauteur est égale à 1 mm?

Doit-on jusqu'à la ligne de base prolonger la queue de la 1ère circulation par une droite passant par les 2 dernières hauteurs définies par l'échelle semi-logarithmique?

Ce problème a peu d'importance lorsqu'on est en présence de courbes peu étalées dans le temps et a sommets élevés, c'est-à-dire celles des sujets sains.

Par contre en présence de courbes plates, très étalées comme on en voit dans les Insuffisances valvulaires, ou les shunts, le problème se pose.

Nous avons quant à nous choisi la deuxième solution qui nous parait être la plus valable. Tout en sachant qu'inévitablement elle introduisait un pourcentage d'erreur pas très important sans doute, mais réel.

En effet dans ce cas, si l'on ajoute peu à la surface, en reliant la hauteur 1 mm à la ligne de base, par contre la base, c'est-à-dire le temps total du premier passage du colorant, se trouve être très augmenté.

Dans le calcul du D.C. c'est le rapport

$$\frac{\text{Surface}}{\text{base}} = \text{Hauteur moyenne de la surface}$$

qui est la clé du résultat.

N'ayant aucun argument précis pour délimiter avec précision ce rapport, on doit se contenter d'une appréciation à plus ou moins 5 % environ.

METHODE SIMPLIFIEE.

Ces inconvénients nous ont amené à simplifier au mieux l'appréciation de la surface utile au calcul du débit cardiaque.

La collaboration mathématique de Randoing. J. * a été pour nous une aide précieuse et déterminante.

Avantages :

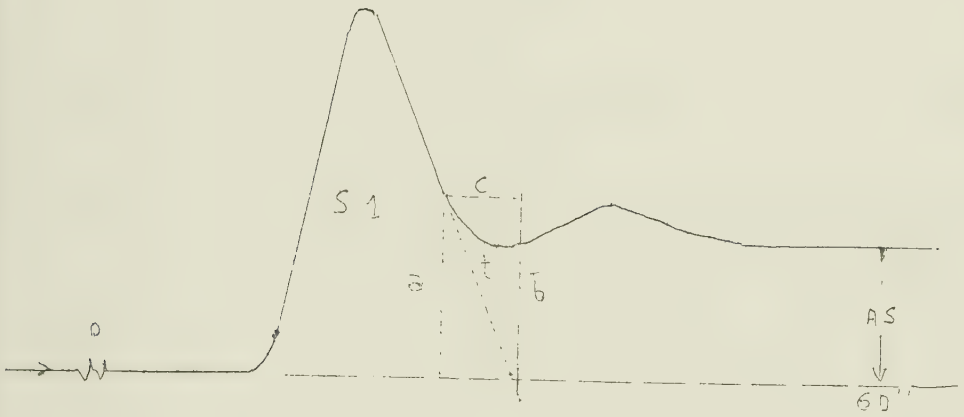
Elle permet l'appréciation de la portion asymptotique de la courbe, sans utiliser pour cela l'échelle semi-logarithmique.

L'argument mathématique en est le calcul de la primitive de la dérivée, de la tangente, à la branche descendante de la surface enregistrée.

* Ingénieur, ancien élève de l'école centrale des arts et manufactures.

Nous laisserons de côté les détails de la démonstration mathématique pour insister sur son utilisation dans la pratique et sa simplicité.

La courbe enregistrée, à l'aide d'une règle, on trace, jusqu'à la ligne de base, la tangente - t - à la branche descendante.



Puis deux perpendiculaires à cette même base.

L'une -a- partant du dernier point de contact de la branche descendante et de la tangente, l'autre -b- passant par le point de section de la tangente à la base.

On trace alors le dernier côté -c- de ce rectangle parallèlement à la base, et passant par le dernier point de contact de la tangente et de la branche descendante. On mesure enfin la surface de ce rectangle Longueur x largeur à laquelle on ajoute la surface n°1 mesurée au planimètre.

Cette opération ne nécessite pas plus de 3 ou 4 minutes, et permet quelque soit la morphologie de la courbe, l'appréciation de la surface dans des conditions bien définies et semblables pour chaque expérience, soit un gain de temps de 15 minutes environ par mesure, et nous le pensons, une plus grande précision.

Les surfaces mesurées dans ces conditions, sont généralement inférieures de 3 à 5 %, aux surfaces mesurées à l'aide du procédé classique.

Elles entrainent une augmentation proportionnelle des débits cardiaques.

Dans le Tableau suivant, nous avons réuni quelques débits cardiaques afin de comparer aux résultats obtenus par la méthode de Fick, les chiffres fournis, par la méthode classique, et par la méthode simplifiée. (Méthode II des tableaux).

Bleu N°	Fick	Stew.H.	Méthode II	% par rapport au Fick St. H.	Meth. II
1	3,8	4	4,05	+ 5,25 %	+ 7 %
2	4,35	4,1	4,3	- 5,7	- 3,5
3	4,1	4,3	4,65	+ 4,2	+13
4	4,7	4,7	4,75	0	+ 1,5
5	5,1	5,3	5,5	+ 3,9	+ 7,8
6	7,65	6,65	7,05	- 11,5	- 5,5
7	5,8	5	5,25	- 13,5	- 9,5
8	6	4,9	5,1	- 18	-15
9	6,1	6	6,15	- 1,9	+ 0,8
10	4,5	4,55	4,7	+ 1	+ 4
11	8,5	6,4	6,5	- 24,5	-23
12	12,1	11,7	12,5	- 3,3	+ 3,3
13	7,45	9,3	9,8	+ 24,5	+31,5
14	6,6	4,6	5,15	- 30	-21,5
15	6,35	6,45	7,2	+ 1,6	+12
	8,6	6,75	7,35	- 21,5	-14,5
Total	101,65	101,95	107,35	- 3,5 %	+ 1,6 %

Soit pour la méthode classique,

un écart moyen en plus de + 6,75 %

et un écart moyen en moins de-14,45 %

et pour la méthode simolifiée,

un écart moyen en plus de + 9 %

et un écart moyen en moins de-13,2 %

Ces pourcentages moyens, établis sur ces 15 cas, nous permettent de constater :

1) que la différence de 5 % entre les 2 méthodes de mesure se confirme (- 3,5 % + 1,6 %)

2) et semble se justifier puisque la répartition des pourcentages moyens de la méthode II par rapport à la méthode de Fick est plus harmonieuse + 9 % et - 13,2 %

au lieu de + 6,75 % - 14,45 % pour la Méthode semi-logarithmique.

CALCUL DU DEBIT CARDIAQUE.

Le Calcul du débit cardiaque répond à la formule suivante :

$$D.C. = \frac{Q \times 60}{Cm \times tps} \times \frac{100}{100 - Hc}$$

où Q = Quantité de produit injecté en mg

cm = Concentration moyenne de la courbe en mg °/₀₀

tps = temps en secondes qu'à duré la 1ère circulation

$\frac{Q}{cm \times tps}$ = D.C plasmatique par seconde

60 = soixante secondes

$\frac{100}{100 - Hc}$ = Transforme la masse plasmatique en sang total.

- Mesure de la Concentration moyenne. Cm.

La surface de la courbe en millimètres carrés est divisée par sa durée, c'est-à-dire la base mesurée en millimètres. $\frac{S}{B}$

On détermine ainsi l'altitude moyenne de la courbe. Am.

Connaissant la concentration CS en mg °/₀₀ qui correspond à l'altitude stable AS en mm. vers la 60ème ou la 90ème seconde lorsque la ligne d'enregistrement se stabilise et est parallèle à la ligne de base, (figure de la page 47).

On calcule par une règle de trois la concentration de l'altitude moyenne

$$\frac{Cs \times Am}{A_S} = Cm.\ mg\ °/_{oo}$$

RESULTATS.

SUJETS SAINS.

12 individus sains exempts de toute cardiopathie, ont été examinés en dehors de toute épisode infectieux.

Voici les valeurs moyennes de débit et d'index cardiaque obtenues.

- avec la méthode classique de Hamilton.

D.C. : 5,65 litres par minute.

I.C. : 3,65 litres par minute et par m^2 de surface corporelle.

- avec la méthode simplifiée

D.C. : 5,9 litres par minute

I.C. : 3,8 litres par minute et par m^2

soit une différence de 4,5 % environ, en plus pour la méthode simplifiée.

Aucune mesure de débit, par la méthode de Fick n'a été pratiquée dans ce groupe.

Voici à titre comparatif quelques valeurs moyennes de Débit et d'Index Cardiaques, relevées dans la littérature.

a) D.C. en litres par minute.

Auteurs	Fick	Méthode 1/2 log. Bleu Evans	Méthode 1/2 log. C.B.	Méthode II
Neely	5,75 ± 1,8	6,22 ± 2,05		
Gilmore	5,1			
Hamilton	6,6	6,8		
Fonhson	7,09	7,25		
Kopelman	4,4 ± 1,69	4,4 ± 1,74		
Bruce Phillingford	) ( )		5,75	
L'Auteur			5,65	5,9

b) I.C. en litres par minute.

Auteurs	Fick	Hamilton Méthode T.1824	Hamilton 1/2 log. C.B.	Méthode II
Chapman	3,27 ± 0,78	3,63 ± 0,59		
Doyle	3,8 ± 1,03	3,2 ± 0,2		
Dexter	3,79 ± 0,79			
Neely	3,3 ± 0,94	3,71 ± 0,95		
Cournaud	3,22			
Fries	4,2 ± 0,81			
Deuzler R		3,2		
Bruce Shillingford	) ( )		3,17±0,22	
l'Auteur			3,65	3,80

c) Comparons pour terminer notre I.C. à quelques index estimés par les courbes de dilution précordiales.

Auteurs	Dilutions Précordiales	C.B.
Zipf.	3,64 $\pm$ 0,9	
Campione	3,51 $\pm$ 0,97	
Huff.	3,47 $\pm$ 0,8	
l'Auteur		3,80

Dans les paragraphes suivants, tous les débits cités ont été calculés à l'aide de la méthode simplifiée.

RETRECISSEMENTS MITRAUX PURS.

Il n'a pas été tenu compte de l'importance de l'obstacle.

Nombre de cas : 18

Valeurs moyennes établies sur 17 cas.

D.C. 5,68 l. par minute

I.C. 3,41 l. par minute et par m^2

Dans 9 cas, les Débits ont été estimés simultanément par la méthode de Fick. et par la courbe de dilution.

Le tableau ci-dessous compare les résultats obtenus.

	C.B.		Fick	
	D.C.	I.C.	D.C.	I.C.
	4,05 l.	2,65 l.	3,8 l.	2,57 l.
	4,65	3,26	4,1	2,89
	5,5	3,5	5,1	3,25
	5,25	3,44	6	3,92
	5,3	3,42	3,7	2,39
	9,6	4,65	7,45	3,54
	5,15	3,04	6,6	3,91
	7,35	4,25	7,5	4,34
	8,55	5,1	7,4	4,41
moyenne	6,15 l.	3,71 l.	5,75 l.	3,47 l.

Nous avons isolé le cas d'un malade qui visiblement n'était pas dans les conditions de base et dont les résultats sont :

	D.C.	I.C.
C.B.	12,5 l./minute	7,55 l./minute/m^2
Fick	12,1 l./minute	7,3 l./minute/m^2

D'après ces 18 cas, l'Index cardiaque moyen est donc très légèrement inférieur (10 % environ) à la normale.

MALADIE MITRALE.

L'incontinence valvulaire est d'importance variable, mais le Rétrécissement demeure prédominant dans ces 11 cas.

D.C. Moyen 4,85 l. par minute

I.C. Moyen 2,98 l. par minute et par m^2

7 résultats ont été estimés simultanément par la méthode de Fick, et par la méthode de dilution.

	C.B.		Fick	
	D.C.	I.C.	D.C.	I.C.
	3,7 l.	2,72 l.	4,25	3,13
	4,9	2,68	4,7	2,57
	5,25	3,24	5,8	3,58
	(4,7	3,18	(4,5	(3,06
	(5,1	3,48	(5,35	(3,64
	4	2,7	2,75	1,86
	5,45	3	6,4	3,52
	(5,15	(2,95	(5,95	(3,33
	(7	(3,9	(8	(4,47
Moyenne:	5,02 l.	3,09 l.	5,3 l.	3,24 l.

L'Index cardiaque moyen est diminué ici de 15 à 20 M environ par rapport à la normale.

INSUFFISANCES VALVULAIRES.

Sans pouvoir donner des chiffres moyens valables, puisque nous n'avons examiné que 5 cas, nous avons toutefois constaté que débits et index cardiaques étaient fortement diminués.

I.M. D.C. 2,35 - 2,3 - 2,3 l. par minute

I.C. 1,4 - 1,69 - 1,32 l. par minute/m^2

IAc D.C. 2,75 - 6,15 l. par minute

I.C. 1,87 2,94 l. par minute et par m^2

Soit un D.C. moyen à 3,4 l.

et un I.C. moyen à 2 l.

Une seule détermination du Débit a été effectuée par la méthode de Fick.

	C.B.	Fick
D.C.	6,15	6,1
I.C.	2,94	2,92

CARDIOPATHIES CONGENITALES.

Nous ne donnerons que quatre exemples, dont les mesures de D.C. ont été établies simultanément par la méthode de Fick, et par la méthode au Bleu.

	C.B.		Fick	
C.I.V.	4,1	3,59	4,35	3,81
R.V.P.	4,85	4,4	4,1	3,73
C.I.A.	5,55	3,75	5,8	3,92
C.A.	2,62	3,05	2,8	3,25

et quelques estimations obtenues dans différents types de cardiopathies.

		D.C.	I.C.
C.I.A.			
F.	57 ans	2,25	1,62
F.	20 ans	5,1	3,3
F.	44 ans	5,55	3,75
F.	14 ans	4,8	3,1
C.I.V.			
H.	12 ans	4,1	3,59
C.A.			
F.	40 ans	3,2	2,15
F.	8 ans	2,62	3,05
R.V.P.A.			
H.	10 ans	4,2	3,82
		4,85	4,4 (2 jours plus tard)

Il serait arbitraire d'établir des valeurs moyennes à partir de ces différents groupes. Toutefois nous constatons que dans la plupart des cas, l'Index cardiaque demeure normal ou très peu diminué.

CARDIOPATHIES DECOMPENSEES.

Le D.C. moyen, a été établi d'après 12 cas réunissant des cardiopathies diverses, sans tenir compte du degré de la décompensation.

D.C. 2,95 l. par minute

I.C. 1,86 l. par minute et par m2

TABLEAU RECAPITULATIF.

		N l.	R.M.	Mal.Mit.	Insuffisance valvulaire	card. décomp.
C.B.	D.C.	5,9 l	5,68	4,85	3,4	2,95
	I.C.	3,8 l	3,41	2,98	2	1,86
Fick	D.C.		5,75	5,3		
	I.C.		3,47	3,24		

VARIATIONS DU DEBIT CARDIAQUE DANS LES CONDITIONS DE REPOS.

Alors même que le sujet examiné est placé dans les conditions de repos les plus propices, le débit cardiaque est susceptible de varier dans des proportions importantes.

Lorsque ces variations se produisent au cours d'une séance de cathétérisme, l'enregistrement des variations de pressions capillaire pulmonaire, artérielle pulmonaire et systémique, en confirment l'authenticité.

Mais lorsqu'elles surviennent au cours d'une séance de Bleu en dehors du cathétérisme où nous nous contentons d'enregistrer les pressions artérielles systémiques, seule la fixité du chiffre de Masse sanguine, déterminée après chaque injection, atteste de la valeur de ces variations de débit.

Nous le répétons donc encore une fois; on ne peut tenir compte des variations du débit cardiaque, que dans la mesure où l'on possède au moins un point de comparaison invariable, qui dans le cas des courbes de dilution, est le Volume sanguin total. L'exemple n° 10 du tableau suivant en est la confirmation.

Et pourtant la plupart des auteurs que nous avons consulté semblent avoir négligé cet argument simple, que nous jugeons essentiel,ou tout au moins n'en font pas état.

Voici quelques exemples de variations de D.C. successifs mesurés à quelques minutes d'intervalle dans les mêmes conditions de repos.

Bleu	D.C. en l. par mn	% variation	M.S. en l.
1	6,65		
	6,45	- 3 %	4,25
	5,55	-17 %	
2	4,65		4,6
	5,1	+ 9,5 %	4,65
3	4,55		6,4
	4,9	+ 7,5 %	6,3
	5,15	+13 %	6,35
4	14		5,75
	12,5	-10,5 %	5,65
6	10,6		
	11,3	+ 6,5 %	3,7
7	7,45		5,5
	6,75	- 9,5 %	5,6
8	8,?		
	6,05	-26 %	4,1
9	5,15		
	7	+36 %	6,55
10	5,3		3,5
	4,45		1,85

EN RESUME

- Le Débit et l'Index cardiaques moyens de l'individu normal, déterminé à l'aide du C.B. tant par la méthode classique semi-logarithmique, que par notre méthode simplifiée, se placent dans les limites des valeurs habituellement admises.

- Le débit cardiaque est susceptible, même dans les conditions de repos, de varier dans des proportions importantes. Seul le calcul systématique de la Masse sanguine, point de repaire invariable, en dehors de l'enregistrement des pressions vasculaires, permet d'accorder de la valeur à ces variations de débit.

- L'Index cardiaque est normal ou légèrement diminué dans les cardiopathies avec Shunt Gauche Droit, et les Rétrécissements mitraux.

- Il l'est plus nettement dans la Maladie Mitrale.

- Il est très diminué dans les Insuffisances valvulaires.

- et effondré dans les cardiopathies décompensées.

On retrouve ainsi l'ordre que nous avions constaté pour les variations de Masse sanguine.

	I.C.	M.S.
N^1	3,8 l.	2,55 l/m^2
Sh. G.D ##	N^1	## N^1
R.M.	- 10 %	+ 3 %
M.M.	- 20 %	+ 15 %
I. Valv.	- 45 %	+ 30 %
Card.déc.	- 50 %	+ 40 %

CONCLUSION

Le COOMASSIE BLUE, a, dans la pratique courante pleinement confirmé ses possibilités théoriques :

- Toxicité extrêmement faible.
- Elimination rapide, en quelques heures,
- Absence de pigmentation cutanée,

avantages qui permettent de répéter les injections de façon sinon illimitée, du moins suffisante pour posséder une investigation complète, c'est-à-dire deux à cinq expérimentations par individu.

Deux méthodes de laboratoire permettent la détermination des concentrations. La Méthode Directe, physique; la Méthode Extractive, chimique.

Elles doivent être utilisées simultanément.

Si près de 80 % des résultats obtenus à partir de ces deux techniques sont concordants ou presque, dans les 20 % restants, les écarts peuvent atteindre 15 à 25 %. Dans ces cas, si on a pris soin de pratiquer deux injections successives au moins, et de déterminer pour chaque pente d'élimination, les concentrations à l'aide des deux méthodes, il sera alors aisé de choisir, celle dont les résultats seront constants après chaque administration du produit.

En l'absence de ces arguments, tout choix en faveur de la Méthode Extractive, habituellement estimée plus fidèle, serait en effet arbitraire, puisqu'en fait nous avons montré qu'elle ne l'était pas plus que la Méthode Directe.

La pente d'élimination du C.B. présente certaines particularités.

a) Deux fois sur trois, il se produit vers la huitième minute environ, une rupture de pente, délimitant un premier segment court et de forte inclinaison, entre le moment de l'injection et la 8ème minute; et un deuxième segment, d'inclinaison plus douce après la huitième minute.

C'est ce premier segment et lui seul qu'il faut utiliser pour obtenir les concentrations utiles aux calculs de la Masse sanguine et du débit cardiaque.

Les résultats que nous avons obtenus, de cette manière, ont confirmé la valeur de ces conditions de travail.

b) L'adoucissement progressif de la pente d'élimination après chaque nouvelle injection du produit témoigne vraisemblablement d'un certain degré de saturation des processus de détoxication. Ce phénomène peut introduire des erreurs dans la détermination des concentrations, donc aussi dans le calcul du débit cardiaque.

Or le débit cardiaque, même chez un sujet au repos est susceptible de varier dans des proportions assez importantes. Il est donc indispensable, de vérifier pour chaque débit successif pratiqué chez un même sujet, l'invariabilité du chiffre de Masse Sanguine, avant de pouvoir accorder de la valeur à ces variations de débit.

En effet, il semble que le Laboratoire ne puisse donner des résultats valables qu'en dedans de certaines limites d'utilisation, c'est-à-dire lors des quatre ou cinq premières injections. Cet ecueil ne limite pas là l'utilisation du C.B. :

- En administrant chaque fois une quantité identique de colorant, on peut, après avoir déterminé, par deux séries de prélèvements, les concentrations au Laboratoire, se passer de ce dernier, puisque dans ces conditions la courbe d'enregistrement sera la seule variable de l'expérience.

Ainsi, en se fixant pour dose totale maximum 300 à 350 mg de C.B., tout en restant loin des doses d'intoxication aigue, on peut pratiquer une dizaine d'enregistrements successifs de qualité satisfaisante.

En fait, lorsque les courbes de dilution sont utilisées dans un but diagnostique, il est exceptionnel d'avoir à les répéter plus de quatre à cinq fois.

C'est cependant dans ces conditions que notre méthode simplifiée d'appréciation de la surface correspondant au débit cardiaque, prend toute son importance, permettant un gain de temps énorme dans les mesures.

Le COOMASSIE BLUE, a donc la souplesse, la précision nécessaire aux investigations hémodynamiques, qualités qui le placent sans aucun doute en tête des colorants actuellement utilisés.

Mais il est aussi, parfois, le grand absent des séances de cathétérisme, car, produit d'importation, son voyage Angleterre France est souvent plein d'imprévus et toujours extrêmement long. Aussi souhaitons-nous que nos laboratoires s'intéressent aux colorants, puisqu'aussi bien les courbes de dilution ont montré qu'elles étaient un excellent complément au cathétérisme intra-cardiaque.

Vu, le Président de Thèse.

Professeur M. MOUQUIN

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et permis d'Imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

- BRUCE THOMAS. A. et SHILLINGFORD J.P.

The Normal cardiac output; Serial determinations by a Dye Dilution method.

B.H.J. 1962. vol. 24. n° 1 - p. 69. 75.

- CAMPIONE KENNETH .M., ANDAY I.J., SERRATO M., EARLE D.P. MUNCH J.

Estimation de l'Index cardiaque par les courbes de dilution précordiales.

Amer. J. of. Cardiol. Juin 1961 - p. 779. 792.

- CLAUSEN D.F., LIFSON N.,

Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1956 - 91 - p. 11

- DENZLER - RIGOTTI B.,

Recherches sur le volume sanguin central cardiologia Juil. 1961 vol. 39 - p. 12. 34

- DOYLE J.T., WILSON J.S., LEPINE C., WARREN J.V.,

An evaluation of the measurement of the cardiac output and of the so-called pulmonary blood volume by the dye dilution method.

J. Lab. and Clin. Med. 1953 - 41 - p. 29. 39.

- FRIEDBERG C.K.

Maladies du coeur
1956 p. 226. 249

- GIBSON J.G. et EVANS W.A.

Clinical Studies of blood volume.

J. Clin. Invest. 1937 . 16 . p. 301. 328

- GREGERSEN M.I.

A practical method for the determination of blood volume with the dye T. 1824.

J. Lab. Clin. Med. 1944 - 29. p. 1266. 1286

- GREGERSEN M.I. et RAWSON R.A.

Blood volume.

Physiol. Rev. 1959 - 39. p. 307. 342.

- HAMILTON W.F., MOORE J.W., KINSMAN J.M., SPURLING R.G.

Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation times in man, and of a figure related to the cardiac output.

Amer. J. Physiol. 1928. 84. p. 338. 344.

- HAMILTON W.F., MOORE J.W., KINSMAN J.M., SPURLING R.G.,

Simultaneous determination of the greater and lesser circulation times, of the mean velocity of blood flow through the heart and lungs, of the cardiac output and an approximation of the amount of blood actively circulating in the heart and lungs.

Amer. J. Physiol. 1928 - 85 p. 377. 378.

- HAMILTON W.F., REMINGTON J.W.,

Comparison of the concentration curves in arterial blood of diffusable and non diffusable substances when injected at a constant rate and when injected instantaneously.

Amer. Journ. Physiol. 1948 - 153 p. 30.321

- HAMILTON W.F.,

The physiology of cardiac output.

Circulation 1953 - 8 - p. 527. 543.

- JULIEN I.E., HOFFMAN, ABRAHAM GUZ,

Toxicity of. Coomassie Blue.

Amer. Heart Journ. 1961 - 61 . p. 665. 666.

- KINSMAN J.M., MOORE J.W., HAMILTON W.F.,

Studies on the circulation - Injection method : physical and mathematical considerations.

Amer. Journ. Physiol. 1929 - 89 - p. 322. 330

- MOORE J.W., KINSMAN J.M., HAMILTON W.F., SPURLING R.G.,

Studies on the circulation - Cardiac output determinations; comparison of the injection method with the direct Fick procedure.

Amer. J. Physiol. 1929 - 89. p. 331. 339

- PARRY E.H.O., TUCKMAN J.

Caracteristiques de dilution du Coomassie Blue chez l'homme.

Brit. Heart. J. 1961. 23. p. 150. 154

- SALONIKIDES N.,

La mesure du débit cardiaque et du volume sanguin central par la méthode de Stewart-Hamilton (T. 1824)

Acta. cardiologica. 1955 - 10. p. 156-189 et 287.303

- STEWART G.N.

cardiac output. in dog.

Amer. J. Physiol. 1921 - 57 - p. 27. 50

- TAYLOR. S.H., THORP. J.M.,

Properties and biological behaviour of. Coomassie Blue.

Brit. Heart. J. 1959 - 21. p. 492. 496

- TAYLOR. S.H., SHILLINGFORD J.P.,

Clinical applications of Coomassie Blue.

Brit. Heart J. 1959 - 21. p. 497. 504

Table des Matières
-:-:-:-:-:-:-

Introduction..... 1

Généralités.

propriétés chimiques, physiques..... 3

propriétés biologiques 4

Matériel et Technique 12

Laboratoire 17

Variations de la pente d'élimination lors d'injections répétées..... 26

Masse Sanguine 33

Débit Cardiaque 43

Méthodes de Calcul 43

Résultats 51

Variations du débit cardiaque dans les conditions de repos..... 59

Conclusion 62

Bibliographie 65